

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1932

THÈSE

N°

371

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

Jean BRUNEAU

Né le 15 Mai 1905, à Thenay (Loir-et-Cher).

LE DIAGNOSTIC

DE LA

MÉNINGITE A BACILLE DE PFEIFFER

PRÉSIDENT : M. LEMIERRE, Professeur.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

PARIS

A. MARETHEUX ET L. PACTAT, IMPRIMEURS

1, RUE CASSETTE, 1

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1932

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

J. BRUNEAU

Né le 15 Mai 1905, à Thenay (Loir-et-Cher).

LE DIAGNOSTIC

DE LA

MÉNINGITE A BACILLE DE PFEIFFER

PRÉSIDENT : M. LEMIERRE, Professeur.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

PARIS

A. MARETHEUX ET L. PACTAT, IMPRIMEURS

1, RUE CASSETTE, 1

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen:

M. BALTHAZARD.

I. — Professeurs.

Anatomie	MM.	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.		GRÉGOIRE.
Physiologie		BINET.
Physique médicale.		STROHL
Chimie médicale		DESGREZ.
Bactériologie.		LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		CLERC.
Pathologie chirurgicale.		N...
Anatomie pathologique.		ROUSSY.
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		LOEPER.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.		FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		MAURICE VILLARET.
Clinique médicale	}	CARNOT.
		BEZANÇON.
	}	ACHARD.
		MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance		LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants		NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.		H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.		GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses		N...
	}	LENORMANT.
		CUNÉO.
Clinique chirurgicale		LEJARS.
	}	GOSSET.
		TERRIEN.
Clinique ophtalmologique.		LEGUEU.
Clinique urologique		COUVELAIRE.
	}	BRINDEAU.
		JEANNIN.
Clinique d'accouchements.		J.-L. FAURE.
	}	OMBREDANNE.
		RATHERY.
Clinique gynécologique.		LEMAITRE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		PIERRE DUVAL.
Clinique thérapeutique médicale		SERGEANT.
Clinique oto-rhino-laryngologique.		LÉON BERNARD.
Clinique thérapeutique chirurgicale		MAUCLAIRE.
Clinique propédeutique.		MULON.
Clinique de la tuberculose		
Professeurs sans chaires		



II. — Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ALAJOUANINE.	ÉCALLE.	JOANNON.	PORTES.
AUBERTIN.	FEY.	LABBÉ HENRI.	QUENU.
BENARD HENRI.	GASTINEL.	LAROCHE GUY.	RICHT Fils.
BROCCQ.	GATELLIER.	LEVEUF.	SANNIÉ.
BRULE.	GAUDART-D'AL-	LEVY-VALENSI.	SÉZARY.
BUSQUET.	LAINES (de).	LIAN.	TROISIÈRE.
CADENAT.	GIROUD.	MONDOR.	VALÉRY-RADOT
CATHALA.	HALPHEN.	MOREAU.	(Pasteur).
CHABROL.	HARVIER.	MOULONGUET.	VAUDESCAL.
CHAILLEY-BERT.	HAZARD.	MOÛRE.	VELTER.
CHEVALLIER.	HOVELACQUE.	OBERLING.	VERNE.
DOGNON.	HUGUENIN.	OLIVIER.	VIGNES.
DONZELOT.	HUTINEL.	PIEDELIEVRE.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

*qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. ROUX

DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR

*En très respectueux hommage de gratitude et
de dévouement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. CALMETTE

SOUS-DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR

*En respectueux témoignage de reconnaissance
pour la bienveillance qu'il nous a témoignée.*

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

MESSIEURS LES DOCTEURS R. LEGROUX

ET J. DUMAS

*qui ont bien voulu nous accueillir dans
leurs laboratoires et nous aider de leurs
conseils.*

MONSIEUR LE DOCTEUR P. GIROUD

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

A LA MÉMOIRE DE M. LE PROFESSEUR F. WIDAL

ET DE MM. LES DOCTEURS L. FOURNIER ET HENRY LEMAIRE.

M. LE PROFESSEUR LEJARS.

M. LE PROFESSEUR LEMIERRE.

M. LE DOCTEUR CHEVRIER.

M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. METZGER.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOREAU.

M^{me} LE DOCTEUR BERTRAND-FONTAINE.

M. LE DOCTEUR MOUQUIN.

MM. LES DOCTEURS DUMAS, PELLISSIER,
JACQUES-MARTIN.

A MES CAMARADES P. DELBOVE ET J. RAULOT-LAPOINTE.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DIAGNOSTIC DE LA MÉNINGITE A BACILLE DE PFEIFFER

INTRODUCTION

Nous nous proposons de rapporter quelques observations de méningite à bacille de Pfeiffer et d'étudier les caractères de ce germe.

Le diagnostic de cette maladie repose essentiellement sur l'étude bactériologique du liquide céphalo-rachidien. Aussi les observations de méningite à bacille de Pfeiffer, publiées pour la première fois avec identification du microbe par les caractères cultureux en 1895, se sont multipliées du fait du développement des laboratoires de bactériologie.

Cependant, actuellement encore, malgré les moyens simples dont nous disposons, il est certain que d'assez nombreux cas passent inaperçus et sont imputés à d'autres microbes.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I. — Observation de M. le Dr Mozer, de Berck, Il s'agit d'un garçon de trois ans, ayant eu une angine rouge le 23 mars 1931 et pour lequel on appelle le médecin le 28 du même mois. Celui-ci trouve un enfant qui crie et présente de la raideur de la nuque et dont la température rectale atteint 40°8.

A la ponction lombaire, pratiquée immédiatement, un liquide louche s'écoule dans le culot de centrifugation duquel on voit des polynucléaires altérés, mais pas de microbes. Les ensemencements pratiqués sur gélose ascite ne donnent aucune culture.

Le 29 mars une nouvelle ponction lombaire ramène un liquide franchement purulent et on injecte du sérum antiméningococcique. L'examen du culot de centrifugation du liquide recueilli, pratiqué par M. le Dr Mozer, montre, outre des polynucléaires, quelques rares bacilles à espace clair se décolorant par la méthode de Gram et qui semblent être des diplocoques également Gram négatifs. L'ensemencement sur gélose au sang du liquide céphalo-rachidien donne 7 à 8 colonies de fins bacilles Gram négatifs qui par la suite cultivèrent sur gélose au sang, ne poussèrent pas sur gélose ordinaire et furent identifiés comme étant des bacilles de Pfeiffer.

Les jours suivants, cependant, l'état général de l'enfant s'améliore et le 2 avril, c'est-à-dire le cinquième jour depuis le début des accidents méningés, la température tombe à 37°8. Mais trois jours après, le 5 avril, il y a une reprise brutale de tous les symptômes et l'enfant meurt dans la nuit, la fièvre atteignant 41°8 quelques heures avant sa mort.

L'autopsie n'a pas été faite.

OBSERVATION II. — Observation du service de M. le Dr Abrami.

L'enfant F..., âgé de douze mois, entre dans le service au mois de janvier 1931 pour un syndrome méningé datant de huit jours et ayant été précédé d'une rhinite avec bronchite.

A l'entrée on est en présence d'un enfant dont la tête est rejetée en arrière et chez qui l'examen montre une raideur de la nuque assez marquée. Le signe de Kernig, recherché par l'épreuve de la

suspension est net. La fontanelle est tendue. Le pouls est rapide et régulier. La température oscille entre 38°5 et 39°. Le diagnostic posé au premier abord est celui de méningite tuberculeuse, mais la cutiréaction à la tuberculine est négative. A la ponction lombaire, le liquide qui s'écoule est légèrement opalescent et fortement hypertendu. Il est hyperalbumineux et contient de très nombreux bacilles courts colorés en rouge par la méthode de Gram-fuchsine.

Les premières cultures sur milieux usuels restent stériles, mais par la suite une culture sur gélose au sang donne de nombreuses colonies d'un fin bacille Gram-négatif présentant les caractères du bacille de Pfeiffer.

Pendant quinze jours l'évolution se poursuit avec des alternatives d'amélioration et d'aggravation. Vers la fin on voit apparaître plusieurs collections suppurées dont la plus importante siège à la face dorsale du poignet droit. La ponction de cette dernière ramène un pus fluide, riche en bacilles de Pfeiffer.

Les ponctions lombaires pratiquées tous les deux ou trois jours ramènent un liquide légèrement louche contenant 0 gr. 90 d'albumine et environ 100 éléments par millimètre cube (éléments constitués par des polynucléaires altérés) et de nombreux bâtonnets Gram négatifs.

Le liquide de la cinquième ponction était franchement purulent. Au bout de ce temps, devant l'absence de thérapeutique efficace, la mère a ramené l'enfant chez elle où la mort est survenue.

OBSERVATION III. — Observation du service de M. le Dr Darré (Hôpital Pasteur).

M... (Jean-Claude), six mois, entre le 11 mars 1931 à l'hôpital Pasteur pour des troubles dont le début remonte à huit jours environ.

Depuis une semaine, en effet, il présentait un peu de diarrhée verte, de la raideur de la nuque et une température oscillant entre 39 et 40°.

Quatre jours avant l'entrée à l'hôpital, la fontanelle lui paraissant très tendue, le médecin pratiqua une ponction lombaire. Les jours suivants, l'enfant présente des crises convulsives d'abord localisées au côté droit, puis généralisées et accompagnées de nystagmus et de strabisme.

Dans la nuit du 9 au 10, l'enfant a deux selles avec melæna, aussi malgré une atténuation des signes méningés, le 11 mars, la mère et l'enfant entrent à l'hôpital Pasteur.

A ce moment on est en présence d'un enfant bien constitué, qui gémit et présente de la raideur de la nuque, un signe de Kernig net. La fontanelle est tendue et légèrement saillante. Enfin on constate de la déviation conjuguée de la tête et des yeux vers la gauche.

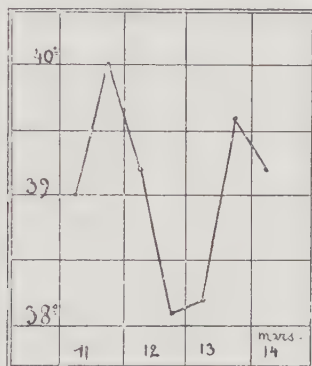
La température du petit malade est de 39°. Son pouls irrégulier

bat à 120. L'examen révèle une contracture plus marquée de tout le côté droit avec hyperesthésie de ce côté. Au niveau des poumons, du cœur et de l'abdomen on ne constate rien d'anormal. D'autre part les antécédents héréditaires et collatéraux du petit malade ne donnent aucun renseignement spécial.

Le 11, l'enfant prend le sein maternel. Il présente une selle noirâtre. La température atteint 40° le soir. On lui fait une friction au collargol et on lui injecte une ampoule de septicémine. Une ponction lombaire ramène 3 cent. cubes d'un liquide légèrement trouble où l'examen montre de nombreux polynucléaires et des bacilles Gram négatifs.

Dans la nuit du 11 au 12, l'enfant se plaint souvent, mais boit environ 200 grammes d'eau et prend un peu le sein.

Le 12, il prend un peu de lait maternel, mais à la cuillère et pré-



OBSERVATION III.

sente un peu de diarrhée. Il crie peu et après une nouvelle ponction lombaire reste calme. La température à 39°² le matin tombe à 38°¹ le soir, mais son pouls s'accélère au contraire, atteignant 156.

On donne à l'enfant un bain chaud matin et soir et on lui fait un abcès de fixation à la cuisse gauche.

Dans la nuit du 12 au 13, il est très agité et crie jusqu'au matin, mais boit un peu d'eau sucrée et de lait maternel. Le pouls bat entre 120 et 140. Le 13, l'état reste le même. On fait une nouvelle ponction lombaire, on retire 8 cent. cubes de liquide et on injecte dans le canal rachidien 1 c. c. 5 de trypanavine au 1/5.000.

Dans la nuit du 12 au 13 l'enfant ne dort pas, boit très peu et présente quelques vomissements. Il a deux selles verdâtres.

Le 14, il paraît plus fatigué et agité. Une ponction des ventricules latéraux ramène un liquide clair.

A partir de 2 heures il s'agite de plus en plus et meurt à 17 h. 30. Il n'y a pas eu d'autopsie.

Les examens pratiqués sur le liquide céphalo-rachidien ont montré :

lé 11, outre les bacilles Gram-négatifs déjà signalés, 200 éléments par millimètre cube, sucre = 0, albumine = 0,3. Le 12 : 140 éléments par millimètre cube.

Le liquide céphalo-rachidien ensemencé en eau peptonée-glucosée, sur gélose ascite et gélose extrait globulaire, n'a donné de culture que sur ce dernier milieu.

Le 13, l'examen du liquide clair retiré des ventricules latéraux montre la présence des mêmes bacilles Gram négatifs cultivant uniquement sur milieux à l'extrait globulaire et au sang.

OBSERVATION IV. — Observation de M. le Dr Akermann, Professeur suppléant à l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand.

Enfant D..., garçon de onze mois, très bon état général, élevé au sein, puis au lait condensé à partir du septième mois.

Le 17 octobre 1931, l'enfant semblant fébrile, on appelle le docteur qui constate quelques signes pulmonaires. Le lendemain 18, la température est de 39°8 et des signes de réaction méningée sont apparus. La température restant aux alentours de 40° et les signes de méningite (Kernig-distension de la fontanelle) s'affirmant, le mercredi 21, on pratique une ponction lombaire. Le liquide retiré est légèrement trouble, d'aspect soyeux, contenant une énorme quantité de bacilles Gram négatifs dont quelques-uns intracellulaires. Une partie du liquide est envoyé à Paris, à l'Institut Pasteur, aux fins d'identification du microbe.

Cependant, on pratique un abcès de fixation et l'on institue la thérapeutique courante : glace sur la tête, huile camphrée, sérum glucosé, ponction lombaire thérapeutique qui sera continuée jusqu'à la fin de la maladie.

Dans la soirée du 21, apparaissent de petites convulsions de la face avec paralysie flasque du côté droit et œdème de la face du même côté. Les jours suivants, la température reste en plateau à 40° et la maladie poursuit son cours, des phases de convulsions subintrantes accompagnées de strabisme et de paralysies alternant avec des phases de régression transitoire.

La respiration irrégulière est de fréquence variable, mais toujours supérieure à 60 à la minute et devenant chaque jour plus rapide. Le pouls bat aux alentours de 200.

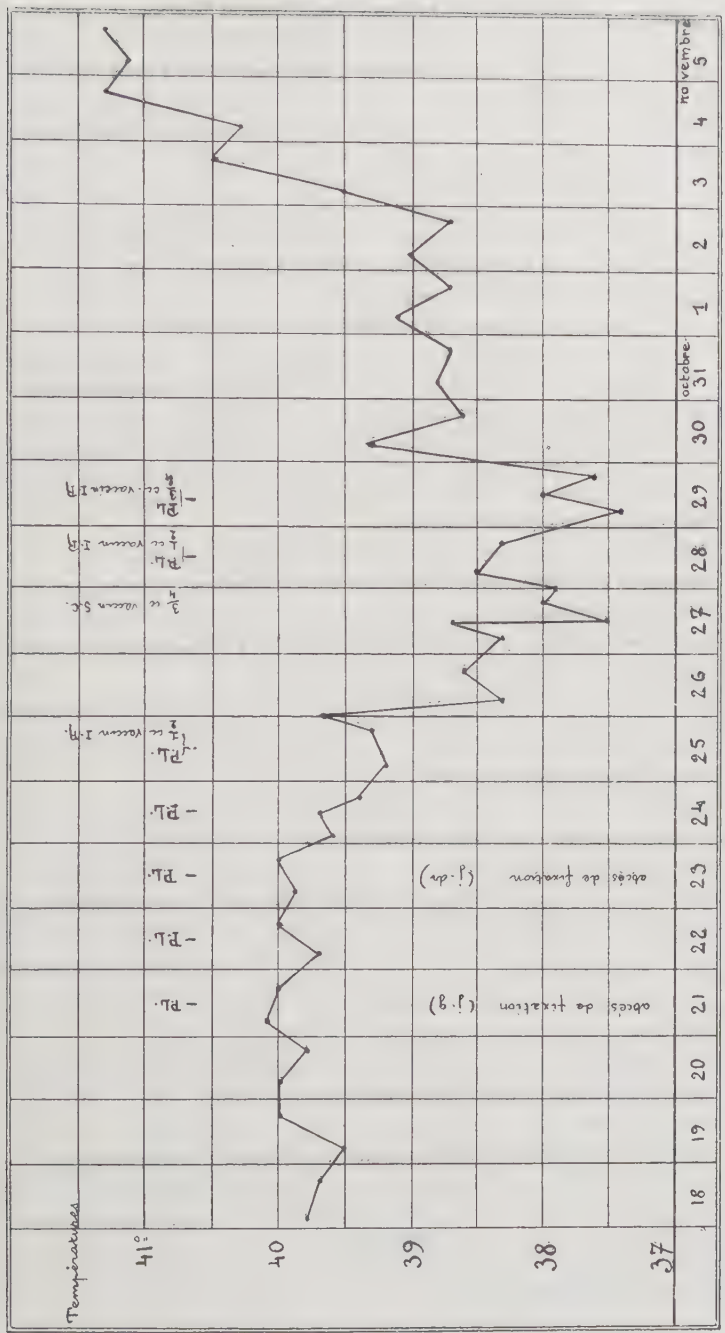
Le 23, le premier abcès de fixation n'ayant pas pris, on en fait un second à la cuisse droite.

Le 24, la température semble devoir diminuer.

Le 25, on pratique une première injection du vaccin envoyé de l'Institut Pasteur. La température qui était à 39° monte quelques heures après à 39°8 avec quelques convulsions.

Le liquide céphalo-rachidien retiré à cette occasion contenait des polynucléaires et quelques mononucléaires entourés d'une véritable purée de bacilles.

Le lendemain, la température est tombée à 38°2, mais la respiration



OBSERVATION IV.

reste rapide, présentant un rythme de Cheyne-Stokes. Le pouls bat toujours aux environs de 200. On note de la déviation des globes oculaires à droite et du nystagmus. Le deuxième abcès de fixation pratiqué le 23 n'a pas pris.

Le 27, des convulsions violentes se produisent, mais à midi la température qui était de 38°7 le matin est tombée à 37°5. On injecte 3/4 de centimètre cube de vaccin sous la peau.

Le 28, la température remonte à 38°5. La fontanelle, à peine distendue, semble presque normale. Il subsiste un léger strabisme. La respiration toujours du type Cheyne-Stokes est rapide, 64 à la minute. Le pouls bat à 160. On injecte 1/2 cent. cube de vaccin dans le canal rachidien. Le liquide retiré est envoyé au Dr Stiassnie qui répond :

« Liquide franchement trouble, dépôt purulent après centrifugation beaucoup plus abondant que lors de la précédente ponction. *Examen microscopique* : grosse réaction leucocytaire, très nombreux polynucléaires, quelques-uns en voie de désintégration, microbes moins nombreux qu'au dernier examen — nombreux éléments microbiens intracellulaires — microbes extracellulaires nettement moins nombreux qu'au précédent examen. »

Le 29, on pratique une troisième injection intrarachidienne de 3/4 de centimètre cube de vaccin. On retire difficilement avec une aiguille de gros calibre quelques gouttes d'un pus verdâtre et épais qui contient de nombreux polynucléaires pycnosés et de nombreux bacilles dont quelques-uns seulement intracellulaires.

La température tombe à 37°3, mais la respiration reste accélérée dépassant 80 à la minute, avec un rythme de Cheyne-Stokes. Le pouls rapide bat à 190. Le soir l'enfant est calme et absorbe le lait et les tisanes qui constituent son régime.

Dans la nuit, des convulsions avec paralysie spasmodique de tout le côté droit surviennent, accompagnées de céphalée. La température monte à 39°3, puis oscille autour de 39°. La raideur s'accroît.

Le 31, les pupilles ne réagissent plus à la lumière rapprochée ; il y a amaurose. Les convulsions sont presque subintrantes et s'accompagnent de paralysie de tout le côté droit. Le pouls bat aux environs de 200. La respiration est à 120 avec rythme de Cheyne-Stokes.

Devant la gravité de l'état du malade et après consultation, on renonce à procéder à une nouvelle injection de vaccin.

Très rapidement le petit malade, dont l'alimentation est devenue impossible, se déshydrate. Le 1^{er} novembre, la fontanelle est déprimée, la peau garde les plis ; il est dans un état subcomateux.

Les 2 et 3 novembre, la température s'élève progressivement. Le 4, le malade est dans le coma complet avec un pouls incomptable, une température de 41°3 et présente, outre les paralysies des jours derniers, une paralysie du diaphragme.

La mort survient dans le coma le lendemain 5 novembre.

Il n'y a pas eu d'autopsie.

OBSERVATION V. — Observation de M. le Dr R. Stempowski (hôpital du Havre).

L'enfant G..., âgé de neuf mois, entre dans le service le 4 décembre 1931 à midi pour une maladie évoluant depuis une quinzaine et sur laquelle la mère ne peut fournir aucun renseignement précis.

A ce moment, le petit malade qui semble calme a une température de 40° et un signe de Kernig très prononcé. Sa tête est rejetée en arrière, en hyperextension. Une ponction lombaire ramène un liquide louche envoyé au laboratoire pour examen.

Dans la journée, l'enfant présente une diarrhée profuse, des vomissements et entre rapidement dans le coma.

Sa température varie entre 40 et 41° et trente-six heures après l'entrée à l'hôpital la mort survient.

Entre temps, l'examen du liquide céphalo-rachidien pratiqué par le Dr R. Vinzent avait montré des polynucléaires altérés et de petits bacilles Gram négatifs peu abondants. Les cultures pratiquées confirmèrent ultérieurement le diagnostic posé de méningite à B. de Pfeiffer.

L'autopsie n'a pas été faite.

OBSERVATION VI. — Observation de MM. les Drs Lesné et Launay.

Enfant C..., cinq mois, né à terme, pesant 2 kilogr. 500, nourri au sein un mois, puis mis en nourrice.

C'est le troisième enfant d'une famille dont le premier est né à six mois et demi et le deuxième mort à quinze jours d'hémorragie cérébrale.

A l'âge de quatre mois, en décembre 1929, il est vu par un médecin qui le trouve athrepsique, ne pesant que son poids de naissance et ordonne des frictions hydrargyriques.

Vers le 15 janvier, l'enfant présente de la fièvre et le médecin note alors, outre une température à 39°3, un signe de Kernig avec hyperesthésie cutanée. Il n'y a pas eu de vomissements. Les selles sont restées normales. L'examen n'a rien montré au niveau du poumon et des oreilles.

Une ponction lombaire ramène un liquide hyperalbumineux, contenant de nombreux polynucléaires. C'est alors que l'enfant entre le 20 janvier 1930 dans le service de M. le Dr Lesné, à Trousseau.

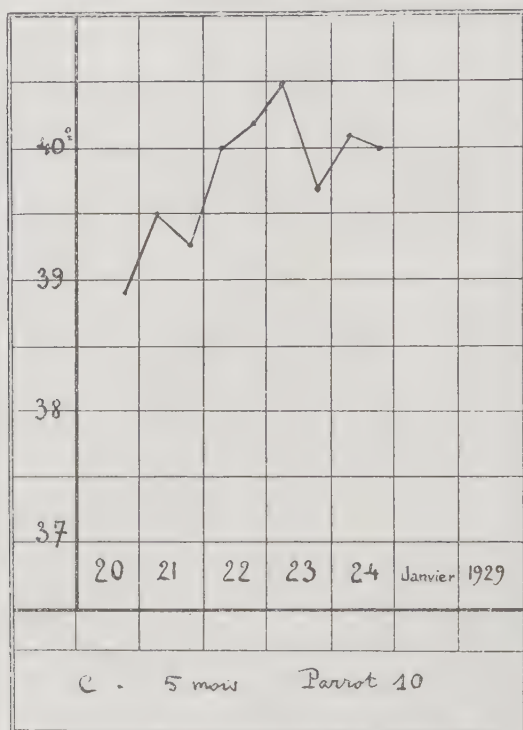
On est alors en présence d'un petit malade de cinq mois, pesant 3 kilogr. 450, au front olympien, au facies pâle. Les yeux sont excavés et cernés, la langue est sèche. La nuque est raide et l'examen met en évidence l'existence du signe de Kernig et de la raie méningitique. Il n'y a pas de paralysie oculaire. Le foie et les testicules semblent normaux. La rate est très grosse.

A la ponction lombaire, le liquide qui s'écoule est opalescent et l'examen direct du culot de centrifugation montre de nombreuses bactéries intra- et extracellulaires. Il s'agit de bacilles Gram négatifs à espace clair, présentant de nombreuses formes longues, filamen-

teuses. La culture, qui ne se fait que sur milieux au sang ou à l'extrait globulaire, donne de petites colonies fines, transparentes, de bacilles de Pfeiffer typiques.

L'état du petit malade ne s'améliore pas, malgré des ponctions répétées, et il meurt dans la nuit du 24 au 25. La maladie a duré au total dix jours.

Autopsie : Méningite purulente généralisée, tapissant la convexité et la base, où elle forme à la partie antérieure une véritable couenne.



OBSERVATION VI.

Peu de chose au niveau du cervelet. Ventricules légèrement dilatés, sans pus. Méninges spinales congestionnées. Tous les viscères semblent normaux, sauf les bases pulmonaires, congestionnées. L'ensemencement du sang du cœur donne une culture pure de bacilles de Pfeiffer.

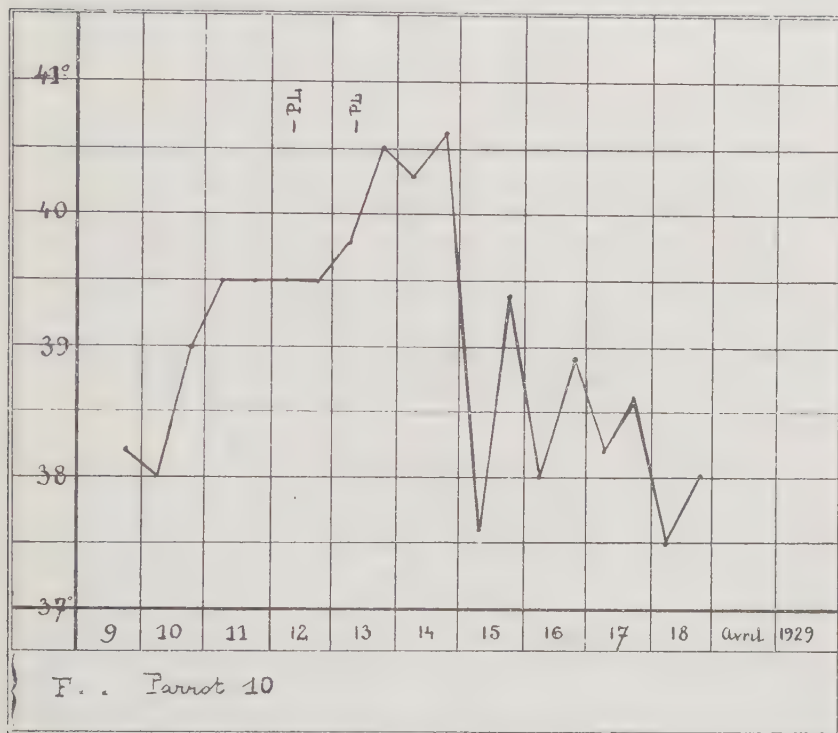
OBSERVATION VII. — Observation du service de M. le Dr Lesné.

F..., sept mois, né à terme, pesant 2 kilogr. 400, nourri au sein jusqu'à cinq mois, puis au lait Nestlé. Pas d'antécédents personnels pathologiques. La mère présente actuellement une réaction de Bordet-

Wassermann positive dans le sang. Elle amène l'enfant, parce que, depuis trois jours, il présente de la fièvre, est agité et se plaint continuellement. Il ne tousse pas, ne vomit pas. Ses selles sont normales. Il boit peu et difficilement.

Il entre à Trousseau dans le service de M. le Dr Lesné, salle Parrot, le mardi 9 avril 1929.

A l'examen, on note au niveau des poumons des râles de bronchite en avant, rien en arrière. Il n'y a pas d'autres symptômes. La rate



OBSERVATION VII.

n'est pas perceptible. La gorge et les oreilles sont normales. La température est de 38°2.

Le lendemain, les symptômes sont les mêmes. La cutiréaction à la tuberculine faite à l'entrée est négative. Le soir, la fièvre monte à 39° et dans la nuit du 10 au 11 apparaissent de la raideur de la nuque et des contractures.

Les jours suivants, l'état reste stationnaire, la température étant en plateau à 39°5. Au niveau du poumon, on entend toujours quelques râles de bronchite, peu nombreux. Le 12, on pratique une ponc-

tion lombaire et l'examen du liquide céphalo-rachidien montre qu'on est en présence d'une méningite à bacille de Pfeiffer.

Le 13, la température est montée à 40°5. On fait une nouvelle ponction lombaire et l'on injecte dans le canal rachidien 2 cent. cubes d'optochine à 5 p. 100. En même temps, on pratique un abcès de fixation à la cuisse gauche.

Le 15, la température tombe à 37°5 pour osciller les jours suivants entre 37 et 39°. Le 17, on incise l'abcès de fixation sans qu'aucune amélioration soit à noter dans l'état général du petit malade que l'on est obligé de soutenir avec de la strychnine.

Le 18, la mort survient dans la nuit, douze jours après le début de la maladie, sept jours après l'apparition des premiers symptômes méningés.

Pendant tout son séjour, le petit malade a eu des enveloppements sinapisés et des bains chauds. On a lutté contre la déshydratation par des injections de liquide de Ringer. Le 13, il y a eu du gardénal et les jours suivants des vessies de glace sur la tête.

A partir du 16, il a reçu 1/4 de milligramme de strychnine chaque jour.

Autopsie : Sur la convexité du cerveau, on trouve 4 à 5 placards de pus jaune, crémeux ; il n'y a rien à la base. L'examen de la moelle n'a pas été fait. Les reins, le cœur et les poumons ne présentent rien d'anormal. La vessie contient une quantité abondante d'urines sanglantes.

OBSERVATION VIII. — Observation de MM. les D^{rs} Ragiot, Souchard. Huynh Ngoc Du. *Bull. Soc. méd. chir. Indochine*, juillet-août 1931.

D..., femme indigène de quarante-deux ans, entre le 8 mai 1931 à l'hôpital indigène de Cochinchine, se plaignant d'une fièvre continue datant de cinq jours accompagnée de douleurs articulaires généralisées.

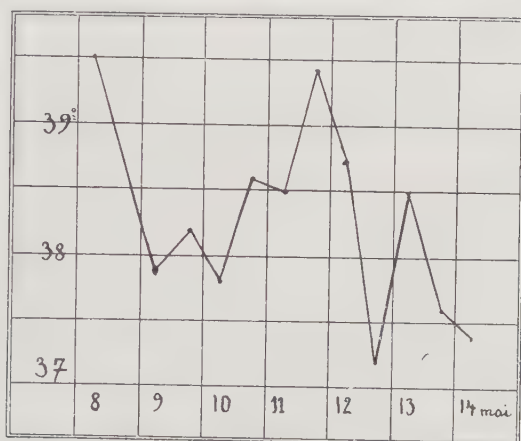
Cette femme a fait trois accouchements à terme et un accouchement prématuré à sept mois. Il y a une dizaine d'années, elle aurait eu des ulcérations génitales et il y a deux ans des ulcérations des membres inférieurs ayant laissé des cicatrices très visibles, pigmentées, de caractère syphilitique.

La maladie actuelle aurait débuté le 3 mai par une fièvre sans caractère spécial, non accompagnée de frissons ni de toux, ni d'enchifrènement, mais avec une certaine gêne respiratoire ; dès ce moment apparaissent des troubles articulaires ; il n'y a pas de rachialgie. En plus de ces arthralgies, la malade a constaté des tuméfactions douloureuses des mains et du genou gauche empêchant la marche et la préhension. A son entrée à l'hôpital, dans l'après-midi du 8 mai, la malade, d'un état général médiocre, présente une température de 39°5 et une dyspnée peu intense ; elle est dans un état de fatigue accentuée, qui disparaîtra le lendemain et peut être attribué au transport : 35 kilomètres.

L'examen somatique montre aux poumons des râles sous-crépitaux fins, discrets, aux bases, plus nombreux à droite qu'à gauche, sans aucun signe à la percussion, à la palpation, ni à l'inspection.

Les bruits du cœur sont légèrement assourdis au premier temps. Le foie et la rate sont normaux. Les réflexes sont légèrement vifs; les urines contiennent 0 gr. 40 d'albumine au tube d'Esbach. Les ganglions épitrochléens sont indurés et roulent sous le doigt.

La main droite présente une tuméfaction chaude, très douloureuse spontanément et à la palpation sur la face dorsale des 3^e et 4^e articulations métacarpo-phalangiennes; la tuméfaction recouvre les deux articulations par une tumeur large comme une pièce d'une piastre,



OBSERVATION VIII.

mais l'interligne articulaire présente une sensibilité élective. La face dorsale de la 4^e articulation métacarpo-phalangienne de la main gauche présente les mêmes caractères. Le genou est tuméfié, chaud, sans rougeur, douloureux à la palpation et à la mobilisation active et passive. Il n'y a pas de choc rotulien.

L'état général reste le même pendant toute la journée du lendemain, la température a cependant un peu diminué et demeure autour de 38°.

Le 10 mai, deux jours après l'entrée, cette femme se trouve brusquement dans un état extrêmement grave, elle répond difficilement aux questions posées; elle fait signe qu'elle souffre d'une céphalée violente; quelques heures après, le coma est complet.

Les signes pulmonaires ont peu varié, mais des signes nets de méningite ont apparu, coïncidant avec une poussée de température : la raideur de la nuque et le signe de Kernig sont très marqués, le signe de Brudzinski et le signe de la nuque très nets; il existe un tremblement menu des mains, s'exagérant quand on essaie d'asseoir

la malade, les doigts sont fléchis dans les paumes; les réflexes sont très exagérés; il y a convergence légère des globes oculaires. Toutefois, il n'existe ni la raie méningitique de Trousseau, ni le trépied méningitique; si la céphalée existe, il n'y a eu à aucun moment de vomissements et les sphincters anal et vésical sont relâchés, laissant s'écouler des matières fécales liquides et de l'urine. Ni herpès, ni rash, ni éruption.

Le liquide céphalo-rachidien est louche, de couleur jaune verdâtre, un peu hypertendu; l'examen microscopique y montre de très nombreux polynucléaires et de nombreux bacilles Gram négatifs très fins, surtout extracellulaires; un ensemencement est pratiqué aux fins d'identification.

Les arthrites ont augmenté, il est aisé de percevoir de la fluctuation, elles ont le type de pyarthroses. Une ponction effectuée à la main droite et une autre au genou gauche permettent de prélever un pus filant, épais, jaune verdâtre, dans lequel on retrouve ces mêmes bacilles très fins. Un ensemencement est également pratiqué avec ce liquide.

Les jours suivants, l'état général de la malade s'aggrave, les signes de méningite restent les mêmes; la carphologie apparaît, les pyarthroses augmentent de volume.

Le 13 mai, une hémoculture, pratiquée alors que l'état de la malade est désespéré, est positive à la vingt-quatrième heure et un germe identique à celui précédemment observé est isolé sur gélose à l'extrait globulaire.

La thérapeutique appliquée, à base d'électrargol intraveineux, a été inefficace et l'issue fatale survient dans la matinée du 14 mai, quatre jours après le début des manifestations méningées.

La nécropsie n'a pu être pratiquée.

Les cultures sur milieux appropriés du liquide céphalo-rachidien, du pus de l'arthrite de la main et du sang ont permis dans les 3 cas l'isolement à l'état pur d'un germe identique présentant les caractères suivants :

Bacille très fin de 1 à 2 μ , immobile, se décolorant par la méthode de Gram, prenant bien les couleurs d'aniline, à coloration bipolaire, avec espace clair central plus ou moins marqué, ne cultivant pas sur les milieux ordinaires et donnant sur les milieux au sang ou à l'extrait globulaire des colonies nombreuses, petites, régulières, arrondies, transparentes, ayant l'aspect de gouttes de rosée.

Une première culture a été obtenue en partant de produits organiques, sur gélose-ascite et bouillon-ascite (germes poussant agglutinés), mais, au troisième passage, la culture a été négative sur ces mêmes milieux.

ÉTUDE CLINIQUE

La méningite à bacille de Pfeiffer se présentant différemment selon l'âge du malade, nous l'étudierons successivement chez le jeune enfant et chez l'adulte.

Dans la première enfance, elle est particulièrement fréquente puisque (d'après Rivers), 78 p. 400 des cas publiés surviennent avant deux ans.

Au Children's Hospital de Boston, H. K. Ward et J. Wright relevèrent, en cinq ans, 25 cas de méningite à Pfeiffer contre 56 à méningocoque, chez des enfants de moins de deux ans. En France, sans être aussi forte, la proportion de cas diagnostiqués est cependant assez importante pour placer le bacille de Pfeiffer immédiatement après le méningocoque et le pneumocoque comme agent causal des méningites du jeune âge.

Au contraire de ce qu'on avait cru remarquer lors de la publication des premiers cas, il s'agit souvent d'enfants ou de nourrissons en excellent état général, sans hérédité ni antécédents spéciaux.

Le début est le plus souvent d'allure banale. C'est une angine, une infection rhino-pharyngée ou pulmonaire, au cours ou à la suite de laquelle apparaissent des signes de réaction méningée, ou bien c'est un nourrisson qui présente une brusque élévation de température avec signes gastro-intestinaux, ou sur qui l'attention est attirée par des convulsions, du strabisme, voire de la raideur de la nuque.

Quoi qu'il en soit, en général, la période d'état est très rapidement constituée et parfois même elle semble apparaître d'emblée.

La température oscille alors en général entre 39° et 40°. Très

souvent, il y a de la diarrhée, des vomissements; les convulsions et le strabisme sont fréquents; mais, en dehors de la fièvre, le plus constant des signes reste la raideur de la nuque, accompagnée souvent du signe de Kernig et parfois de contractions plus étendues. On peut également noter des paralysies des membres et de l'hyperesthésie cutanée. Les réflexes tendineux sont presque toujours normaux. En général, le pouls et les bruits du cœur sont bons, leur fréquence étant en rapport avec la température. L'examen du poumon ne montre rien d'anormal. Les urines, un peu diminuées de volume, sont rarement albumineuses. L'alimentation, réduite aux liquides, est presque toujours possible.

Bref, c'est le tableau banal d'une méningite aiguë du jeune enfant, tableau pouvant se réduire chez le nourrisson à de la raideur de la nuque avec tension de la fontanelle et fièvre plus ou moins élevée.

L'évolution est souvent rapide, se faisant en quatre à sept jours, parfois même en vingt-quatre à trente-six heures (Rivers). Assez fréquemment, elle dure plus longtemps, quinze à vingt jours, et souvent alors on constate des rémissions spontanées avec chute de température et amélioration passagère de l'état général.

Enfin, elle peut également être plus longue encore, et tel cas de Cohen évolua en sept semaines. C'est surtout dans ces cas d'évolution subaiguë que l'on voit d'autres localisations du microbe infectant, en particulier des arthrites et des abcès sous-cutanés à bacille de Pfeiffer.

Ce sont ces formes pyohémiques que certains auteurs ont nommées, avec Cohen, méningite septicémique.

Quoi qu'il en soit, la mort est presque toujours le terme de cette évolution. Survenant, soit dans le coma, soit dans une crise terminale de convulsions, elle se produit dans 95 p. 100 des cas en moyenne.

Le pronostic de cette méningite à bacille de Pfeiffer est donc toujours des plus sombres, comme d'ailleurs celui de toutes les méningites aiguës de la première enfance.

Chez l'adulte et le grand enfant, la méningite à bacille de Pfeiffer est beaucoup plus rare.

Souvent, elle survient à l'occasion d'un traumatisme, comme dans le cas de Martin Kristensen survenu chez un garçon de

huit ans, ou comme dans les deux observations publiées par Ballet, A. Monnier et Sébilleau, à Nantes.

Dans une troisième observation de ces derniers auteurs, il s'agissait d'une femme qui, au cours d'une infection grippale légère, a présenté de la céphalée. Une ponction lombaire, faite dans un but thérapeutique, montra l'existence d'une méningite à bacille de Pfeiffer.

Dans tous ces cas, la guérison est survenue sans séquelles, le seul traitement ayant consisté en ponctions lombaires.

Au contraire, dans l'observation de Ragiot et Souchard que nous reproduisons, la méningite est apparue comme un phénomène terminal au cours d'une septico-pyohémie à bacille de Pfeiffer, et l'évolution s'est faite vers la mort.

Dans la règle cependant, la forme de l'adulte et du grand enfant évolue spontanément vers la guérison et le pronostic en est bénin.

Anatomie pathologique. — La plupart des autopsies faites ont donc été des autopsies d'enfant.

Elles ont montré des lésions très variables selon les cas, allant de la simple hyperhémie vasculaire et de l'œdème léger de la pie-mère à la formation d'un exsudat verdâtre épais. En général, le maximum des lésions siège à la base de l'encéphale, comme dans l'observation VI, mais elles peuvent également prédominer d'un côté ou s'étendre aux enveloppes médullaires, voire être très localisées, comme dans l'observation VII que nous rapportons.

Le plus souvent, les autres organes sont sains. On a cependant signalé des cas concomitants d'endocardite, de sinusite, d'otite, et nous avons vu que les arthrites et les abcès cutanés ne sont pas rares.

En résumé, on constate des lésions banales, plus ou moins marquées, de méningite purulente, parfois accompagnées de lésions causées par d'autres localisations du bacille de Pfeiffer.

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE

Habitat. — Le bacille de Pfeiffer est un hôte normal des voies respiratoires de l'homme. On peut le trouver au niveau des petites bronches, mais c'est dans le nasopharynx et dans les amygdales qu'il a été le plus souvent mis en évidence. Selon les auteurs, on l'y rencontre dans 30 à 80 p. 100 des cas. Certains même, comme Fleming, le trouvent chez 100 p. 100 des personnes examinées, en dehors de toute infection.

D'autre part, des examens pratiqués chez différents animaux ont permis de trouver des bacilles en tous points semblables chez le cobaye (Kristensen), chez le chat (Rivers et Bayne-Jones), chez le porc (Lewis et Shope), chez la poule (Mc. Gaugley).

Morphologie. — Le bacille de Pfeiffer se présente dans les cultures jeunes comme un petit bactérium grêle, immobile, non sporulé, sans capsule.

Il se décolore par la méthode de Gram et, recoloré par la fuchsine diluée, apparaît comme un fin bâtonnet rouge dont les deux pôles colorés intensément sont séparés par un espace clair limité latéralement par deux traits rouges.

Dans les vieilles cultures, on peut rencontrer des formes longues, filamenteuses, ainsi que des formes qui se colorent mal, irrégulièrement.

Dans les produits pathologiques, le bacille de Pfeiffer a le plus souvent le classique aspect en navette, pouvant ressembler à s'y méprendre à une pasteurelle ou un bacille pesteux. D'autres fois il est si court que l'on croit avoir affaire à un diplocoque Gram négatif comme dans l'observation I que nous rapportons.

Il n'est pas rare non plus de rencontrer dans certains pus ou dans les premières cultures pratiquées au sortir de l'organisme, des formes longues, filamenteuses et sinueuses comme dans nos observations IV et VI. Ce sont ces formes que Pfeiffer avait désignés au début sous le nom de pseudo-bacilles de l'influenza. Enfin, dans les pus articulaires en particulier, on a signalé la fréquence des « formes épaisses, très colorables, effilées à une extrémité comme certaines souches de bacille de Friedländer » (Legroux).

C'est dire que le bacille de Pfeiffer est très polymorphe et que rien dans son aspect n'est pathognomonique.

Culture. — Le bacille de Pfeiffer est aérobie. Sa température optimum de culture est 37°.

Vu dans l'expectoration des grippés par Pfeiffer pendant l'épidémie de 1889-1890, il ne fut cependant obtenu, par ce même auteur, en culture pure repiquable en série, qu'en 1892. C'est qu'il ne pousse pas normalement dans les milieux ordinaires. Son développement exige d'autres substances qu'on lui fournissait au début sous forme de sang, que nous savons aujourd'hui pouvoir lui être offertes également par d'autres corps, et qui sont désignées actuellement sous le nom de facteurs de croissance. A la suite de Pfeiffer, on utilisa tout d'abord pour sa culture la « gélose sanglante » obtenue en étalant à la surface d'une gélose inclinée une goutte de sang prélevée aseptiquement à la veine axillaire d'un pigeon, sang plus favorable parce que ses hématies sont plus fragiles. Puis on incorpora le sang à la gélose préalablement fondue, l'origine du sang n'influant en général pas sur la qualité du milieu. Cependant Legroux signale avoir obtenu des cultures particulièrement abondantes et grasses avec du sang d'anguille. Sur tous ces milieux, on obtient des colonies fines, punctiformes et la culture est peu abondante et tardive.

Voges, en 1894, Grassberger, en 1898, préconisent l'adjonction du sang à la gélose encore très chaude et obtiennent ainsi des milieux plus favorables.

Cohen et Fitzgerald, en 1910, plongent pendant trois minutes les tubes de gélose additionnée de sang dans un bain-marie à 80°. Le milieu ainsi obtenu, très favorable, est opaque, brun chocolat. Il a été désigné depuis sous le nom de « chocolate

agar ». En 1918, Levinthal propose une autre technique où le mélange gélose-sang, après avoir bouilli quelques minutes, est décanté ou filtré stérilement sur coton de verre, puis réparti en tubes. On a ainsi un milieu clair mais de valeur inégale et de préparation compliquée.

Dans toutes ces méthodes, il faut répéter les mêmes opérations pour chaque espèce de milieu à étudier : gélose, bouillon, lait, etc., qui tous doivent de plus être utilisés rapidement. C'est pourquoi d'autres auteurs ont cherché à retirer du sang le principe actif pour l'ajouter extemporanément aux différents milieux employés. Pour tous à cette époque, cette substance devait être contenue dans l'hémoglobine d'où l'épithète d'hémoglobophile souvent encore accolée au bacille de Pfeiffer.

Cantani, en 1901, avait utilisé les produits de digestion peptique du sang, neutralisés et stérilisés, mais ceux-ci perdaient toute activité en quelques jours.

En 1911, Thalheimer établit que l'hémoglobine pure cristallisée ne permet pas normalement la culture du bacille de Pfeiffer.

En 1918, Aguhlon et Legroux confirment ce fait. Ils montrent que la substance active, qu'ils assimilent aux vitamines, se trouve dans la partie figurée du sang, en donnant un procédé de préparation pratique et en étudiant les propriétés.

Préparation de l'extrait globulaire. — Passer à travers un linge des globules rouges de mammifère. Étendre le liquide passé de quatre volumes d'eau physiologique (8 gr. 5 NaCl p. 1.000). Mélanger, chauffer lentement jusqu'à 75° en agitant régulièrement dès que la température approche de 65°. Maintenir à 75° quinze minutes. Filtrer sur papier. Clarifier et stériliser par filtration sur bougie Chamberland L3.

On répartit ensuite soit en tubes stérilisés, soit en ampoules que l'on scelle au chalumeau et qui assurent une meilleure conservation. En 1918 également, Matthews utilise la digestion trypsique prolongée du sang, après vérification de la stérilité de la trypsine, procédé long et assez compliqué. En 1919, Fleming décrit un procédé d'extraction par les acides forts. Fildes, en 1920, préfère recourir à la digestion peptique du sang en présence d'acide chlorhydrique.

Quelle que soit la méthode choisie, on obtient finalement un

liquide stérile, de conservation facile, que l'on ajoute extemporanément aux milieux sans en modifier l'aspect.

Si nous prenons comme type de ces solutions l'extrait globulaire, les substances actives qu'il contient ont les caractères suivants :

« Elles sont solubles dans l'eau distillée et dans l'eau physiologique. Leur solubilité dans l'alcool est douteuse. Elles perdent cependant une partie de leur activité par chauffage de quinze minutes à 90°. En milieu gélosé, cette activité est plus stable et ne s'atténue plus qu'à 100°. Sa disparition semble totale à 120°. Les solutions aqueuses peuvent être filtrées sur papier ou sur bougie Chamberland F sans atténuation apparente de leur activité. » (Aguhlon et Legroux.)

« Ces substances sont détruites par les alcalis même faibles en quarante-huit heures à froid, en une minute à 80°. Par contre, l'action des acides forts tels que l'acide sulfurique au 1/10, même à 80°, ne diminue pas sensiblement leur valeur activante. Elles dialysent à travers une membrane de parchemin ou un sac de collodion.

L'extrait globulaire conserve très longtemps son activité, à l'abri de l'air ou à l'air, à la température de 16° à 18°. Après dix mois, il active un milieu à 1 p. 200. Sa concentration dans le vide et la dessiccation du dépôt à 65° ne détruisent pas le pouvoir activant. Repris par l'eau, le dépôt est toujours actif.

Des globules rouges coagulés par l'alcool, puis desséchés en 1918, contenaient encore, en 1928, le principe actif.

L'extrait globulaire n'est pas nutritif par lui-même. La culture du bacille de Pfeiffer y est pratiquement impossible, mais si l'on ajoute à 10 cent. cubes d'extrait gazeux une trace (1/10 de centimètre cube) de bouillon de viande peptoné, la culture devient possible.

L'adjonction à un milieu usuel de 1/2.000 d'extrait aqueux provoque après six heures d'étuve une culture d'abondance moyenne ». (Legroux et Ménard.) Ces auteurs retrouvent les mêmes substances dans les reins, le cœur, et surtout dans le foie, préalablement débarrassé de ses globules rouges par lavage *in vivo*. Elles existent également dans la bile, dérivé globulaire.

D'autre part, Grassberger, en 1897, avait signalé des phénomènes de « satellitisme », dus à l'influence favorisante exercée

dans un certain rayon par les colonies de quelques staphylocoques sur la culture du bacille de Pfeiffer. Les corps microbiens de ces staphylocoques, tués à une température peu élevée, produisent le même effet.

En 1917, D. J. Davis obtient une culture sur gélose ordinaire aux alentours de morceaux de tissus animaux d'une part, et sur gélose à l'hémoglobine aux alentours de morceaux de tissus végétaux et animaux stériles d'autre part.

Il montre qu'une courte ébullition fait disparaître ces propriétés, et suggère l'existence de deux facteurs, dont l'un serait l'hémoglobine, et l'autre une substance du genre des vitamines de croissance, que D. Lloyd venait de décrire pour le ménin-gocoque.

En 1921, Thjötta et Avery distinguent dans le sang deux facteurs nécessaires à la croissance du bacille de Pfeiffer.

Le facteur X, de nature inconnue, est thermostable. Il résiste quarante-cinq minutes à l'autoclave à 120°. On le trouve dans le sang et ses extraits, dans l'hémoglobine cristallisée, la banane, la partie superficielle de la pomme de terre. Il existe encore dans le charbon de sang. Il donne la réaction des peroxydases et est adsorbé par le noir animal. Il agit en très petite quantité puisqu'il active les milieux, sous forme de sang humain en dilution au 1/180.000 (Davis), sous forme d'hémoglobine cristallisée au 1/2.000.000.

Son action avait d'abord été rapportée à la présence de composés ferriques, mais certaines préparations (extraits globulaires d'Aguhlon et Legroux, préparation de Tocunaga), le contiennent et ne présentent aucune trace de fer.

Le facteur V est thermolabile, détruit rapidement à 100°, instantanément à 120°. On le trouve, en dehors du sang et de ses extraits, dans les tissus du rein et du foie, dans le protoplasme de certaines bactéries (staphylocoque, bacilles du côlon, bacille de Friedländer), dans les levures, dans nombre de végétaux (carottes, haricots, tomates, partie centrale des pommes de terre jeunes).

Les méthodes d'extraction employées permettent de penser que les facteurs de croissance sont obtenus par dissociation des molécules protéiques. Les substances ainsi libérées semblent être voisines des acides aminés et, d'après les analyses pratiquées sur l'extrait globulaire, contiendraient du soufre. De ces

substances, une est stable, le facteur X. L'autre, V, très labile, semble cependant pouvoir être stabilisée, par la culture du bacille protégé par exemple (Legroux). Quoi qu'il en soit, le bacille de Pfeiffer, hôte normal de l'organisme humain, ne peut cultiver dans nos milieux artificiels que s'ils sont additionnés de ces facteurs de croissance. Ceux-ci ne sont cependant pas pour lui un aliment. Ils ne suffisent pas à assurer sa culture qui, pour se développer, exige certains sels contenus en particulier dans la macération de viande (Ghon et Preys, Luerissen, Legroux et Ménard). Ces derniers auteurs ont de plus montré que la petite quantité de substance activante déposée dans un milieu peut y être retrouvée, alors qu'un développement abondant de bactéries a eu lieu.

Une autre de leurs expériences est encore plus démonstrative. « Dans une série de tubes contenant un milieu déterminé : macération de viande peptonée, stérilisée à des températures différentes, on ajoute une même quantité de substance activante : II gouttes d'extrait globulaire, et tous les tubes sontensemencés avec la même bactérie : le bacille de Pfeiffer. » Dans le bouillon stérilisé par filtration, on obtient une culture abondante en huit heures. Dans le bouillon stérilisé à l'autoclave, la culture atteint son plein développement en douze heures, si la stérilisation a eu lieu à 105°; en vingt heures, si elle a été faite à 110°, 120°, ou 130°; mais dans les deux derniers cas elle est beaucoup moins abondante. « Si l'extrait globulaire était l'aliment du bacille de Pfeiffer, on devrait observer le même développement dans tous les tubes. Or, le développement constaté correspond uniquement à la valeur nutritive de la macération peptonée, valeur qui, nous le savons, s'atténue au fur et à mesure que la température de stérilisation a été plus élevée. » Tout se passe donc comme si ces substances agissaient comme catalyseurs, en multipliant la vitesse d'action des diastases sécrétées par la bactérie, lui permettant ainsi de désagréger les milieux de culture en matériaux assimilables par elles (L. Lloyd, Hyne et Gordon). En ce qui concerne le facteur X, certains penseraient même volontiers qu'il ne représente qu'une peroxydase sans laquelle le bacille de Pfeiffer est incapable de fixer *in vitro* l'oxygène nécessaire à sa vie.

Nous étudierons les caractères cultureux du bacille de Pfeif-

fer sur les milieux à l'extrait globulaire. Celui-ci est ajouté au bouillon, au bouillon cube d'œuf ou cube de sérum coagulé, au petit-lait tournesolé, et à l'eau peptonée à raison de V à VI gouttes d'une pipette moyenne (XX et XXX gouttes par centimètre cube) par tube de milieu. Dans la gélatine, le lait, la gélose Veillon et la gélose gélatine, on met de XV à XX gouttes.

Pour préparer les géloses inclinées, on fait fondre au bain-marie des géloses au culot. Une fois refroidies à une température voisine de 45° à 50°, on ajoute XII à XV gouttes d'extrait globulaire et, si l'on veut étudier les fermentations des hydrates de carbone, XII gouttes de la solution stérile d'un de ceux-ci et II gouttes de solution stérile de tournesol. On agite pour bien mélanger, tout en veillant à ne pas former de bulles ; puis, on incline les tubes, et on laisse les géloses faire prise.

Tous ces milieux peuvent être éprouvés en les laissant à l'étuve pendant quarante-huit heures, sauf la gélose Veillon et la gélose gélatine, qui reçoivent l'extrait globulaire au moment de l'ensemencement.

*
* *

Mis à l'étuve à 37°, le bouillon se trouble légèrement en six à dix heures. C'est un trouble homogène, où l'agitation peut faire apparaître des ondes moirées, et qui va s'accroissant pendant vingt-quatre heures.

Lorsque la culture est vigoureuse et abondante, on note souvent, après vingt-quatre à quarante-huit heures, l'existence d'un anneau blanchâtre, plus rarement une amorce de voile, ou même un voile. Après vingt-quatre heures de culture, un dépôt se constitue, et au bout d'un temps variable, selon la qualité du milieu, celui-ci peut s'éclaircir progressivement par suite de phénomènes d'auto-agglutination.

Sur gélose inclinée, en dix à douze heures, on voit apparaître de petites colonies rondes, plates, claires, en goutte de rosée, légèrement bleuâtres par transparence. Après vingt-quatre heures, le centre s'ombilique, le diamètre s'accroît, pouvant atteindre 2 à 3 millimètres, et les colonies deviennent blanc grisâtre. Dans la partie inférieure du tube, elles peuvent prendre un aspect muqueux, humide et luisant.

Sur gélose sang cru les colonies, qui restent en général très petites, punctiformes, apparaissent au bout de quarante-huit

heures seulement. Elles peuvent devenir blanc jaunâtre et prendre un aspect crémeux après quelques jours.

En gélose Veillon, la culture se fait dans toute la hauteur. Dans les premiers tubes, si l'ensemencement a été abondant, les 5 à 7 millimètres supérieurs sont absolument opaques. Quelques très fines colonies occupent la gélose sous-jacente, sur 2 à 3 millimètres de hauteur, correspondant à la zone d'anaérobiose stricte, au-dessous de laquelle le milieu apparaît légèrement trouble.

Dans les tubes où l'on a obtenu des colonies isolées en nombre important, celles-ci ne sont, la plupart du temps, visibles qu'après deux jours. Elles semblent occuper uniquement les 3 ou 4 millimètres supérieurs de la gélose. A ce niveau, elles apparaissent comme de petites sphères blanc jaunâtre, présentant parfois des sortes de bourgeons leur donnant un aspect astéroïde, atteignant au maximum $1/4$ de millimètre de diamètre. Leur taille augmente peu les jours suivants. En regardant avec attention, on voit qu'il existe des colonies très fines, punctiformes, clairsemées, dans toute la hauteur du tube. Elles sont toujours beaucoup moins denses au niveau de la zone d'anaérobiose stricte.

En gélose gélatine, les résultats sont identiques, les colonies étant à peine plus grosses, mais plus facilement visibles par suite de la transparence du milieu.

Dans certains tubes on peut rencontrer des aspects un peu différents. Tantôt la zone d'anaérobiose stricte ne contient aucune colonie. Tantôt elle est encadrée de deux disques où la densité des colonies atteint son maximum. D'autres fois, cette densité augmente progressivement de cette zone à la surface.

Toutes ces dispositions ne constituent d'ailleurs que des variations sur le type que nous avons décrit plus haut. Elles semblent être en rapport surtout avec l'abondance de la semence et à un degré moindre avec les qualités du milieu employé.

En eau peptonée, la culture est toujours moins riche qu'en bouillon. Elle se fait le plus souvent en légers flocons qui se déposent rapidement, laissant le milieu clair. On peut y mettre en évidence la production d'indol dans environ 50 p. 100 des souches (Legroux) en pratiquant la réaction d'Ehrlich après quarante-huit heures et sept jours de culture à 37°. Certains auteurs

ont voulu faire de cette production d'indol un caractère des souches isolées du liquide céphalo-rachidien. Or Martin Kristensen, sur 160 souches, en a trouvé 122 possédant cette propriété, 4 seulement étant d'origine méningée. D'autre part, nous avons examiné à ce point de vue 12 souches dont 7 provenaient de méningites de nourrisson. Parmi celles-ci, 4 donnaient une réaction d'Ehrlich nettement positive, 2 une réaction très faiblement positive, 1 une réaction négative malgré une culture abondante. Les 5 autres donnaient une réaction nettement positive.

Le bacille de Pfeiffer n'est pas gélatinolytique : la gélatine ensemencée largement et maintenue trois jours à 37°, présentant une culture abondante, fait prise lorsqu'on la porte à la glacière.

Dans le lait, la culture se fait mal et sans modifications appréciables du milieu.

Le petit-lait tournesolé est troublé en vingt-quatre heures et souvent viré au rose.

Le sérum coagulé n'est pas attaqué.

La plupart des souches ne donnent pas d'hématolyse.

Dans l'ensemble, le bacille de Pfeiffer est donc peu protéolytique.

Il est également peu actif sur les hydrates de carbone. D'après Jimenez, il attaque lentement la glycérine, la mannite, le dextrose, le lévulose, le saccharose, et le maltose.

L'amidon n'est pas digéré.

Les souches que nous avons eu l'occasion d'étudier, pour la plupart d'origine méningée, attaquaient nettement le dextrose, plus lentement le lévulose et le galactose. Les autres hydrates de carbone ne semblaient pas dissociés.

Ensemencé par piqûre en gélose au sous-acétate de plomb, il pousse sans modification du milieu : il ne donne donc pas d'H²S.

Sur pomme de terre et sur carotte on peut obtenir une culture maigre et sans caractères spéciaux en imprégnant ces milieux d'extrait globulaire (Jimenez).

Vitalité. — La température minimum permettant la culture du bacille de Pfeiffer est de l'ordre de 25° pour la plupart des souches, certaines cependant peuvent encore cultiver aux

environs de 20°. La limite supérieure varie entre 42° et 43°.

Il est classique de dire que le bacille de Pfeiffer est très fragile.

Cependant, dans la plupart des cas, il reste vivant après une demi-heure à 46°, mais le même temps à 50° le tue à coup sûr.

D'autre part, des cultures de vingt-quatre heures en bouillon, laissées douze heures à — 20°, puis douze heures à — 12°, se sont montrées repiquables (Martin Kristensen). Nous avons pris plusieurs cultures de vingt heures en bouillon extrait globulaire. Les unes provenaient de souches de collection entretenues à 37° depuis plus de deux ans. Une autre venait d'être isolée (obs. IV). Laissées au laboratoire à une température variant entre 18 et 22°, elles ont toutes pu être repiquées jusqu'au quinzième jour. Mises à la glacière à 8°, elles ont survécu jusqu'au dixième jour. Mais certaines souches sont encore plus vivaces et Martin Kristensen a pu garder des cultures vivantes à — 5° pendant un mois.

A 37° en bouillon extrait globulaire, la durée moyenne des cultures est de douze à quinze jours. Mais, dans un milieu contenant un excès d'extrait globulaire (parties égales de bouillon peptoné et d'extrait de foie), Legroux et Ménard ont vu la vitalité à 37° de leurs bactéries se conserver plus de cent jours. La culture présentait un trouble continu. Le dépôt microbien toujours augmenté atteignait plus de 4 centimètre de hauteur.

En pratique, la conservation des cultures est donc facile, les repiquages tous les douze à quinze jours suffisant amplement avec les milieux à l'extrait globulaire.

La résistance à la dessiccation est également assez importante. Une anse de culture en bouillon, étalée sur le fond d'une boîte de Pétri et mise à dessécher à 37°, donne régulièrement une culture après huit heures d'étuve, parfois après quatorze heures, lorsqu'on la reprend par une goutte de bouillon et l'ensemence sur gélose au sang (Martin Kristensen).

On voit donc que le bacille de Pfeiffer est loin d'être aussi fragile qu'on le croyait autrefois.

Rôle pathogène. — Nous avons déjà dit que le bacille de Pfeiffer, inconnu dans le milieu extérieur, était un hôte normal des voies aériennes supérieures. On le retrouve encore en plus grande abondance dans nombre d'infections de cet appareil.

« Chez les enfants, au niveau des amygdales hypertrophiées, on le trouve souvent presque à l'état pur, 80 p. 100 par rapport aux autres bactéries banales. Chez l'enfant ou le vieillard atteint de légère inflammation bronchique il constitue 10 p. 100 de la flore bactérienne habituelle.

Dans la broncho-pneumonie, le bacille de Pfeiffer semble jouer un rôle très important au début de la maladie, quelle qu'en soit l'origine : complication de grippe, de fièvre éruptive, d'infection typhoïdique ou suite d'une irritation de l'épithélium bronchique, narcose à l'éther, inhalation des gaz toxiques de guerre.

« Toute broncho-pneumonie est précédée d'un stade de bronchite capillaire et la suppuration des bronchioles est due à la multiplication du bacille de Pfeiffer. Si la bronchite capillaire tue en quelques heures, seul le bacille de Pfeiffer est décelable, mais la mort est due à l'obstacle mécanique plutôt qu'à l'infection proprement dite.

Nous pensons que le bacille de Pfeiffer est à la bronchite capillaire ce que le pneumocoque est à la pneumonie ». (Legroux et Giroud.)

D'autre part, on sait que Pfeiffer en a fait le microbe spécifique de la grippe. Martin Kristensen le recherchant dans 4 épidémies entre 1918 et 1922 le trouve rarement au cours de la première. Dans la seconde, il le voit dans 35 p. 100 des crachats et dans 51 p. 100 des autopsies de broncho-pneumonie grippale.

Mais il le met en évidence aussi fréquemment dans la rougeole et beaucoup plus facilement dans la coqueluche. On le rencontre également dans des affections bien différentes. En dehors de la méningite du nourrisson on l'a signalé dans des arthrites purulentes subaiguës, dans des otites, des pleurésies, voire dans des endocardites. Dans tous ces cas il n'est pas rare de l'obtenir par hémoculture et l'observation VIII que nous reproduisons est un exemple de ces septico-pyohémies possibles.

Il semble donc bien que le bacille de Pfeiffer soit le type du microbe de complication.

Hôte normal de notre organisme, il pullule à l'occasion d'un fléchissement de la défense des tissus et provoque une suppuration dont le pronostic dépend du terrain. Chez le nourrisson, chez qui toute suppuration est redoutable, il se fixe avec prédi-

lection au niveau des méninges et nous avons vu que l'évolution était alors presque toujours fatale.

Pouvoir pathogène. — Le pouvoir pathogène du bacille de Pfeiffer pour les animaux de laboratoire a donné lieu à de nombreuses discussions.

Pour les uns, l'inoculation aux petits animaux ne donne au maximum que des signes d'intoxication, les microbes injectés disparaissant rapidement de la circulation. C'est l'opinion soutenue en 1893 par Pfeiffer lui-même, après de multiples inoculations chez le lapin.

D'autres auteurs, par la suite, retrouvèrent les microbes dans le sang et les différents organes, chez le lapin, le cobaye et la souris inoculés dans le péritoine soit avec des cultures auxquelles étaient mélangées d'autres bactéries, vivantes ou mortes, soit avec des cultures pures de bacilles de Pfeiffer isolées de différentes affections respiratoires (influenza, coqueluche, tuberculose, etc.).

L'animal le plus sensible est le jeune cobaye de deux à trois semaines, chez qui l'inoculation intrapéritonéale amène la mort en six à dix heures (Jimenez).

Chez le cobaye adulte, la plupart des inoculations restent inoffensives, surtout lorsque les souches employées sont isolées depuis longtemps.

Chez le lapin, les résultats publiés sont très variables.

Dans l'ensemble, le bacille de Pfeiffer paraît peu virulent. S'il est certain qu'il est capable de provoquer la mort de l'animal inoculé et de pulluler dans son sang et ses organes, il faut en général recourir à des injections massives et la mort paraît être souvent le fait d'une intoxication.

Selon certains auteurs cependant les souches isolées de l'appareil respiratoire ne seraient pas pathogènes pour les animaux. Par contre, celles responsables des méningites et des septico-pyohémies seraient hautement pathogènes, particulièrement pour le lapin chez qui elles détermineraient des lésions purulentes au niveau du poumon, des séreuses et des articulations. D'après Cohen en particulier, on devrait séparer ces bactéries du bacille de Pfeiffer vrai. Cette théorie a reçu l'appui de tous ceux qui voient dans le bacille de Pfeiffer le microbe causal spécifique de la grippe.

Nous avons examiné à ce point de vue la souche correspondant à l'observation IV, la seule que nous ayons eue directement au sortir de l'organisme.

Nous avons employé des cultures de vingt heures sur milieux à l'extrait globulaire, obtenues en repiquant les colonies isolées après ensemencement du liquide céphalo-rachidien : le microbe était donc à sa deuxième culture sur milieux artificiels.

Deux jeunes cobayes de deux à trois semaines sont inoculés dans le péritoine.

L'un pesant 125 grammes reçoit 1 cent. cube de culture en bouillon et meurt au bout de vingt-quatre heures après être resté deux à trois heures dans le coma. A l'autopsie on notait une péritonite plastique avec maximum périhépatique des lésions. La rate était dépolie et pâle. Les poumons présentaient un piqueté hémorragique, surtout aux bases. Le cerveau était hyperhémé. Les ensemencements permirent de retrouver le microbe en abondance et en culture pure au niveau du poumon et surtout dans le pus péritonéal. L'hémoculture, pratiquée à partir du sang du cœur sur gelose extrait globulaire ne donna que quelques colonies.

Le second cobaye, pesant 100 grammes, reçut 2 cent. cubes de la même culture. Il mourut soudainement au bout de huit heures. A l'autopsie on retrouve environ 2 cent. cubes de liquide louche dans le péritoine. L'intestin grêle est congestionné. Le gros intestin présente des taches purpuriques. Les reins, le foie, la rate semblent macroscopiquement normaux. Le poumon gauche est normal, le poumon droit congestionné. On retrouve par la culture le bacille de Pfeiffer dans le liquide péritonéal, dans le poumon droit et dans le sang.

Un troisième cobaye, pesant 99 grammes, est inoculé dans le cerveau avec 1/10 de centimètre cube d'une culture de vingt heures sur gelose émulsionnée dans 1 cent. cube de bouillon. La mort survient soudainement, huit heures et demie après l'inoculation, alors que l'animal était en train de manger. A l'autopsie, pratiquée dans la demi-heure qui suit, on ne retrouve pas trace de l'inoculation au niveau du cerveau qui paraît normal. Les poumons sont congestionnés. Le péritoine contient un peu de sérosité. Les ensemencements pratiqués permettent de retrouver facilement le bacille de Pfeiffer en cul-

ture pure au niveau du cerveau, des poumons, du péritoine, ainsi que dans le sang du cœur.

En même temps que les 3 jeunes cobayes, 3 cobayes adultes furent inoculés avec le même matériel.

Le cobaye B 91 pesant 400 grammes reçoit 2/10 de centimètre cube de l'émulsion précédente dans le cerveau. Il est retrouvé mort dix-huit heures après. A l'autopsie on note une légère hyperhémie du cerveau, des foyers congestifs dans les deux poumons, et un peu de sérosité dans le péritoine et le péricarde. Lesensemencements mettent en évidence l'existence du bacille de Pfeiffer dans le sang du cœur et au niveau de ces différents organes, péricarde excepté.

Le cobaye B 93, pesant 405 grammes, inoculé de façon identique, est trouvé mort au bout de trente-six heures. A l'autopsie, le cerveau paraît normal. Les poumons présentent des zones hépatisées. Le péritoine contient un peu de sérosité. Lesensemencements sur gélose extrait globulaire du cerveau, du poumon et du sang du cœur donnent tous une culture pure de bacilles de Pfeiffer. Les cultures obtenues à partir du cerveau présentent un mélange de formes courtes typiques et de nombreuses formes longues.

Le cobaye B 82, pesant 415 grammes, reçut 1 cent. cube de culture en bouillon sous la peau. Il présenta un léger amaigrissement et, huit jours après l'injection, avait retrouvé son poids normal.

Deux autres cobayes de 400 grammes furent ensuite inoculés dans le péritoine avec 1 cent. cube et 1/2 cent. cube de culture en bouillon de vingt-quatre heures, constituant la troisième culture de la bactérie depuis sa sortie de l'organisme.

Les animaux maigrissent de 125 à 130 grammes en douze à treize jours, puis reprennent régulièrement du poids. Pendant ce temps, ils restèrent vifs et mangèrent normalement.

Chez un troisième cobaye du même poids, une inoculation dans les muscles de la cuisse amène une tuméfaction marquée, chaude et douloureuse, provoquant la flexion de la cuisse sur le bassin, remontant jusqu'au pli inguinal qu'elle efface. La température reste normale. Une ponction pratiquée le quatrième jour ne permet de mettre aucun microbe en évidence, ni sur les frottis, ni par la culture. L'animal maigrit de 100 grammes en une dizaine de jours puis regagne lentement du poids.

Deux autres cobayes furent alors inoculés avec des cultures correspondant au cinquième passage du microbe *in vitro*.

Au cobaye D49, pesant 435 grammes, on injecte la moitié d'une culture de vingt-quatre heures sur gélose extrait globulaire, dans le testicule droit.

Le lendemain celui-ci, douloureux à la palpation, est augmenté de volume et rétracté dans l'abdomen. Il reste ainsi quatre à cinq jours, puis son volume diminue progressivement. Parallèlement, il maigrit de 130 grammes en quinze jours pour reprendre ensuite son poids normal. Le testicule, atrophié et dur, reste fixé dans l'abdomen.

Le cobaye D20, pesant 430 grammes, reçoit 8 cent. cubes d'une culture de vingt-quatre heures en bouillon dans le péritoine. Il maigrit de 120 grammes en dix jours sans présenter aucun autre symptôme, puis reprend son poids normal.

Ultérieurement, avec un microbe à son septième passage *in vitro*, on inocula un cobaye de 360 grammes dans le cerveau, avec 1/6 de la culture de vingt-quatre heures d'un tube de gélose. Il mourut dans la nuit. L'autopsie, pratiquée le lendemain matin, permit de retrouver le microbe par culture au niveau du cerveau et, plus difficilement, dans le sang du cœur.

Chez la souris, des inoculations furent également faites avec des cultures correspondant au deuxième passage *in vitro* du germe, par voie intraveineuse, intrapéritonéale et sous-cutanée ; avec les deux premiers modes d'inoculation, la mort survenait en huit à dix heures. Le microbe était retrouvé par culture dans tout l'organisme qui était plus ou moins congestionné. Par voie sous-cutanée la mort se produisit en quatre jours après amaigrissement. On ne put mettre le microbe en évidence.

Avec les cultures correspondant au troisième passage *in vitro*, on obtint la mort par inoculation intraveineuse avec les mêmes lésions de congestion, surtout au niveau du poumon, dans 1 cas sur 2. Des inoculations sous-cutanées restèrent négatives.

Deux lapins furent également inoculés avec les cultures obtenues par repiquage à partir de l'isolement.

Le lapin B82, 2.300 grammes, reçut 2 cent. cubes de culture en bouillon dans le péritoine. Il mourut vingt jours après de maladie du nez.

Le lapin B74, 2.045 grammes, reçut 3 cent. cubes de la

même culture sous la peau. Il subsista un nodule qui donna naissance à un petit abcès. Celui-ci, d'abord de la grosseur d'une noix, s'étendit ensuite, puis une escarre se produisit au point d'inoculation. Un prélèvement dans la profondeur de l'abcès montra qu'il était dû à un petit bacille Gram négatif qui fut ensuite identifié comme une pasteurelle. L'animal dépérit lentement et mourut un mois après de pasteurellose.

D'autres lapins inoculés par voie intrapéritonéale et sous-cutanée moururent de la même manière.

La souche étudiée s'est donc montrée assez pathogène. Les premières cultures tuaient les cobayes jeunes et adultes, et les souris, avec multiplication des germes dans l'organisme. Mais rapidement le pouvoir pathogène a baissé, et seule l'inoculation intracrânienne provoquait la mort du cobaye. Notre souche de bacille de Pfeiffer n'avait aucun pouvoir pathogène pour le lapin. Au maximum, peut-on l'accuser d'avoir déclenché une pasteurellose latente, qui amena la mort avec ses lésions typiques et classiques, en tous points semblables d'ailleurs à celles que Cohen a décrites chez ses animaux.

En résumé donc, le microbe étudié dans ce cas rentre bien dans le cadre du bacille de Pfeiffer classique, plus toxique que virulent.

Immunisation. — L'immunisation des animaux avec le bacille de Pfeiffer est assez difficile. Cependant Latapie chez la chèvre, Jimenez chez le lapin ont obtenu des sérums protégeant le cobaye contre plusieurs doses mortelles de microbes.

Agglutination. — On peut préparer de même des sérums agglutinants, et Jimenez en a obtenu qui agglutinaient jusqu'au 1/40.000 la souche homologue, et jusqu'au 1/10.000 les autres souches. Les différentes souches de bacille de Pfeiffer se comportent diversement devant les sérums agglutinants et ceux-ci ne permettent ni de les grouper ni de les diviser.

Certains auteurs, cependant, pensent que les souches d'origine méningée forment un groupe sérologique relativement homogène (Wollstein, Rivers).

Fixation de l'alexine. — Les réactions de fixation de l'alexine pratiquées avec les mêmes sérums donnent des résultats plus

réguliers, « bien que le manque d'homogénéité du matériel s'y fasse encore sentir assez nettement » (M. Kristensen).

On peut donc résumer ainsi les principaux caractères du bacille de Pfeiffer :

Le bacille de Pfeiffer est un *bacterium* mince, Gram négatif, à espace clair, qui ne cultive *in vitro* qu'en présence de deux substances X et V appelées facteurs de croissance et en présence de ces deux substances réunies seulement. C'est là son caractère fondamental. Les autres caractères biologiques sont d'ordre secondaire et ne permettent pas de l'identifier.

DIAGNOSTIC

Les signes de méningite sont en général assez accentués pour imposer le diagnostic. Parfois cependant, ils peuvent se réduire, chez le nourrisson à une simple raideur de nuque dont on sait la valeur, ou chez l'adulte à une céphalée. Dans les deux cas, la ponction lombaire tranchera.

Le liquide recueilli est « rarement franchement clair, souvent opalescent, fréquemment purulent, jaune verdâtre, parfois blanchâtre ».

Il s'agit donc d'une méningite aiguë ou subaiguë. Laquelle?

L'examen du liquide montre que « les leucocytes polynucléaires y dominent; cependant, dans les cas évoluant lentement ou dans ceux qui s'acheminent spontanément vers la guérison, les mononucléaires et les polynucléaires sont en nombre à peu près égal ». (Legroux et Giroud.) On note une hyperalbuminose proportionnelle au nombre d'éléments cellulaires du liquide et une hypoglychorachie assez accentuée.

Mais c'est l'examen microscopique des frottis du culot de centrifugation après coloration par la méthode de Gram fuchsine diluée qui oriente le diagnostic. Dans la plupart des cas on voit ainsi de très nombreux petits bacilles fins, Gram négatifs, à espace clair plus ou moins net. Cet aspect morphologique, nous l'avons vu, n'a rien de pathognomonique. Cependant le microbe présente une certaine gracilité qui, jointe à son abondance dans le produit pathologique, permet de poser le diagnostic de bacille de Pfeiffer d'une façon quasi certaine. Lorsque les bactéries sont peu nombreuses, on les trouve le plus souvent accolées aux globules blancs. Comme ceux-ci sont fortement colorés, elles risquent alors de passer inaperçues à un examen superficiel. D'autres fois, les bactéries sont rares et peuvent passer inaperçues. Seule la culture sur gélose extrait globulaire permet alors de révéler la présence du microbe.

Dans tous les cas, la culture affirmera le diagnostic : le

bacille en question pousse sur gélose extrait globulaire à l'exclusion de la gélose ascite et de la gélose ordinaire.

Un certain nombre d'erreurs peuvent cependant être commises « si les bactéries sont rares, courtes et intracellulaires, elles peuvent passer inaperçues ou être considérées comme des méningocoques ». Ce fut en particulier le cas de notre observation I.

« Si l'évolution est lente, le liquide limpide et le culot de centrifugation constitué par des mononucléaires, de rares bacilles de Pfeiffer peuvent être pris pour des débris cellulaires, on pourrait alors penser à une méningite tuberculeuse. » (Legroux et Giroud.)

On aura avantage dans ces cas à faire les frottis en émulsionnant sur la lame un petit fragment du culot de centrifugation dans une goutte d'eau. On évitera ainsi la formation des filaments de fibrine qui risquent de cacher les bacilles en les englobant dans leurs mailles et parfois même de les simuler.

Lorsque le liquide est très purulent et riche en bactéries, un ensemencement abondant peut permettre la culture en milieu ordinaire ou sur gélose ascite. L'observation de Ragiot et Souhard que nous reproduisons en est un exemple. La culture est alors en général maigre. Elle est constituée par de petites colonies très transparentes, plates, souvent plus nombreuses aux abords du liquide de condensation où elles peuvent être légèrement blanchâtres.

Il semble que dans ces cas le bacille de Pfeiffer trouve les substances nécessaires soit dans le pus, soit en les empruntant aux bactéries mortes. Quoi qu'il en soit, quelques repiquages suffisent à montrer que le microbe ne peut vivre sur gélose ordinaire ou gélose ascite, alors qu'il prospère sur gélose extrait globulaire. Ce caractère établi, on peut affirmer qu'il s'agit du bacille de Pfeiffer.

Il est cependant un bacille qui présente les mêmes exigences culturales : le bacille de Weeks. Celui-ci a été vu pour la première fois par Koch, en Égypte, en 1883, dans des conjonctivites aiguës. Weeks, en 1885, le retrouve à Philadelphie au cours d'une épidémie de conjonctivite subaiguë (Pink eye), le cultive en association avec un bacille massué et établit expérimentalement son rôle pathogène. V. Morax, à Paris, l'obtient ensuite en culture pure en 1891.

En dehors de ces conjonctivites aiguës, on le retrouve égale-

ment sur la conjonctivite des trachomateux dans 25 à 50 p. 100 des cas. Enfin, ces années dernières, différents auteurs ont décrit des méningites à bacille de Weeks.

Or, la morphologie, les propriétés biochimiques, les exigences nutritives du bacille de Weeks sont absolument les mêmes que celles du bacille de Pfeiffer (Knorr et Goelen). Les sérums agglutinants préparés avec un bacille de Weeks n'agglutinent en général que la souche antigène. Ceux préparés avec un Pfeiffer n'agglutinent pas le bacille de Weeks, mais nous avons vu qu'ils n'agglutinaient pas non plus tous les bacilles de Pfeiffer. Seuls son origine et son pouvoir pathogène permettent de l'en séparer : on le retrouve sur la conjonctive, et il peut (7 fois sur 24 d'après Durand et Lombroso) causer une conjonctivite aiguë cliniquement bien individualisée.

Les deux microbes sont donc très voisins et nous ne voyons pas comment on peut identifier comme bacille de Weeks une bactérie isolée d'un liquide céphalo-rachidien, alors que c'est l'origine conjonctivale qui, jusqu'à présent, individualise seule cette bactérie.

D'autres organismes ont été décrits qui diffèrent du bacille de Pfeiffer en ce qu'ils n'exigent pour cultiver qu'un seul des deux facteurs X et V. Le plus anciennement connu est le *bacillus hemoglobinophilus Canis*, de Friedberger, dont le facteur X suffit à assurer la culture. D'autres, appelés *bacilli para influenzae* par les auteurs américains, poussent dans les milieux additionnés de V. Jusqu'ici aucun microbe de ces types n'a été retrouvé dans les méningites.

Rappelons encore que, d'après Cohen, le microbe causal de la méningite à bacille de Pfeiffer serait un microbe voisin de ce bacille, en différant toutefois par son pouvoir pathogène spécial pour le lapin et par la fréquence des accidents pyohémiques concomitants. Il ne nous semble pas que ce pouvoir pathogène, qui d'ailleurs reste douteux, suffise à individualiser un microbe spécial.

En pratique donc, en présence d'un bacille Gram négatif isolé d'une méningite, le fait que ce bacille cultive sur milieux à l'extrait globulaire et non sur les milieux ordinaires suffit à affirmer qu'il s'agit bien d'un bacille de Pfeiffer.

Enfin, signalons la possibilité de trouver le bacille de Pfeiffer associé à un autre germe : méningocoque (?), streptocoque.

TRAITEMENT

Nous envisagerons séparément le traitement de la méningite à Pfeiffer dans la première enfance et chez l'adulte.

Chez l'adulte et le grand enfant, l'évolution se fait spontanément vers la guérison dans la grande majorité des cas. On se bornera donc à un traitement symptomatique. Les ponctions lombaires, pratiquées en série tous les deux ou trois jours au début, suffisent en général à calmer la céphalée, permettant en même temps de suivre l'évolution de la maladie.

Chez le nourrisson l'évolution est au contraire à peu près toujours fatale malgré tout traitement.

La chimiothérapie ne semble avoir donné aucun résultat. La gonacrine, la trypanlavine, et dans l'observation de M. le Dr Darré, l'optochine, ne paraissent avoir aucune action.

Les sérums anti-Pfeiffer se sont également montrés à peu près impuissants. M. J. Evans sur 4 cas a eu 4 morts malgré des injections intraveineuses et intrarachidiennes répétées ; dans 1 cas même elle eut recours à la trépanation avec lavage au sérum du canal rachidien et injection intraventriculaire.

Plus récemment, H. K. Ward et Joyce Wright ont traité 8 enfants avec du sérum additionné de sang humain frais (destiné à fournir l'alexine absente du liquide céphalo-rachidien).

Ils eurent 1 guérison.

Dans 3 cas il y eut une amélioration suivie de mort. Dans 2 cas déjà très avancés lors de l'institution du traitement il y eut 2 morts sans amélioration.

Les autopsies de ces 7 enfants ont permis de constater la présence de véritables abcès situés à la base du cerveau dans

l'épaisseur des méninges. C'est à ces collections closes que les auteurs attribuent leurs échecs.

La bactériothérapie a également été essayée. Julien Marie a ainsi publié 1 cas avec guérison. Dans notre observation IV l'issue a été moins favorable. Cependant les injections de vaccin intrarachidien ont coïncidé avec une défervescence de la fièvre et une légère amélioration de l'état général.

Il nous semble donc que ce traitement peut être intéressant et mérite d'être essayé.

CONCLUSIONS

1° La méningite à bacille de Pfeiffer est essentiellement une méningite du nourrisson.

2° Le bacille de Pfeiffer, appelé à tort bacille hémophile ou bacille de l'influenza, est caractérisé par ses exigences culturelles. Il exige pour se développer *in vitro*, outre les aliments habituels, deux substances X et V, dont nous avons donné les caractères, et qui rentrent dans la catégorie aujourd'hui bien connue des facteurs de croissance.

3° Le bacille de Pfeiffer est un microbe pyogène banal, hôte normal des voies respiratoires de l'homme.

Sous des influences qui nous échappent, mais qui semblent liées au terrain, il est capable de causer de nombreuses affections, en particulier des bronchites capillaires et des méningites.

4° Ces méningites ont une évolution en général bénigne chez l'adulte. Elles sont par contre presque toujours mortelles dans la première enfance.

5° Leur diagnostic repose uniquement sur l'examen et surtout la culture du liquide céphalo-rachidien. Celle-ci ne peut être obtenue que sur des milieux spéciaux dont les plus simples comme les plus favorables nous paraissent être les milieux à l'extrait globulaire.

L'emploi systématique de ces milieux dans l'étude des méningites qui ne font pas leur preuve permettrait sans doute de rapporter au bacille de Pfeiffer des méningites étiquetées

méningite tuberculeuse, voire méningite purulente aseptique ou séreuse, ou imputées à tort au méningocoque.

6° Les méningites dites à bacille de Weeks ou à bacille de Cohen sont en réalité des méningites à bacille de Pfeiffer.

7° Le pronostic reste très sombre chez le nourrisson malgré tous les traitements institués. La bactériothérapie nous paraît cependant susceptible de l'améliorer.

Vu : *Le Président de Thèse,*

LEMIERRE.

Vu : *Le Doyen de la Faculté,*

BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- AGUHLON (H.) et LEGROUX (R.) : Contribution à l'étude des vitamines utilisables à la culture des microorganismes. Application au bacille de l'influenza (B. de Pfeiffer). *C. R. Ass. Sc.*, t. CXLVII, 1918, p. 597.
- BALLET, MONNIER (A.) et SÉBILEAU : Infections méningées bénignes à bacille de Pfeiffer. *Journ. des Prat.*, 28 janvier 1928, p. 54.
- CANTANI (A.) : *Zeitsch. f. Hyg.*, t. XXXVI, 1904, p. 29.
- COHEN (Ch.) : La méningite cérébro-spinale septicémique. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1909, p. 273.
- COHEN (C.) et FITZGERALD (J. G.) : *Centr. f. Bakt.*, t. LVI, 1910, p. 464.
- DAVIS (D. J.) : Les facteurs nutritifs accessoires (vitamines) dans la culture bactérienne; application aux bacilles hémophiles. *Journ. of infectious Diseases*, 1917, p. 392; Facteurs accessoires dans la croissance des bactéries. *Journ. of infectious Diseases*, t. XXIX, 1924, p. 171, 178 et 187.
- EVANS (M. J.) : Etude du B. hémophile de l'influenza. *Thèse Philadelphie*.
- FILDES (P.), BAKER et THOMPSON : Notes provisoires sur la pathologie de la présente épidémie d'influenza. *Lancet*, t. II, 1918, p. 697; *British Journ. exp. path.*, t. I, 1920, p. 129.
- FLEMING (A.) : Sur quelques milieux de culture de préparation facile pour le *Bacillus Influenzæ*. *Lancet*, t. I, 1919, p. 138.
- FLEMING (A.) et MC. LEAN (L. H.) : *Brit. med. Journ. exp. path.*, t. XI, 1930, p. 127.
- FRIEDBERGER (E.) : *Centr. f. Bakt.*, t. XXXIII, 1902, p. 401.
- GHON (A.) et V. PREYSS (W.) : Etude sur la biologie des bacilles de l'influenza. *Centr. f. Bakt.*, t. XXXII, 1902, p. 90.
- GORDON (M. H.) et HYNE (T. C. M.) : Etude expérimentale des besoins culturels du méningocoque. *Brit. med. Journ.*, t. II, 1916, p. 678.
- GRASSBERGER (R.) : *Zeits. f. Hyg.*, t. XXV, 1897, p. 453; *Centr. f. Bakt.*, t. XXIII, 1898, p. 353.
- JULIEN MARIE et PRETET : *Bull. de la Soc. de Péd. de Paris*, octobre, novembre 1927.
- KNORR (M.) : *Centr. f. Bakt.*, t. I, XCII, 1924, p. 371-385; t. XCII, 1925, p. 161-321.
- KNORR (M.) et GEHLEN (W.) : *Centr. f. Bakt.*, t. XCIV, p. 321; t. XCV, p. 295.
- KOCH (R.) : *Wiener med. Woch.*, 1883.
- KRISTENSEN (M.) : Recherches sur l'occurrence et la classification des bactéries hémoglobino-philés. *Communications de l'Institut sérothérapique de l'Etat danois*, t. XIII, 1922.

- KRISTENSEN (M.) et SÖREN CHRISTENSEN : Six nouveaux cas de méningite à bacille de Pfeiffer. *Act. med. Scandinav.*, t. LX, 1924.
- LATAPIE (A.) : *C. R. Soc. Biol.*, 1918, p. 833.
- LEGROUX (R.) : Bacilles de Pfeiffer, de Weeks, de Ducrey, de Bordet-Gengou, de Morax. *Cours de microbiologie de l'Institut Pasteur*, 1932.
- LEGROUX (R.) et MESNARD (J.) : Vitamines pour la culture des bactéries. *C. R. Ac. Sc.*, t. CLX, 1920, p. 901.
- LEGROUX (R.) et GIROUD (P.) : Les suppurations à bacille de Pfeiffer, *Presse Méd.*, 1928, p. 273.
- LEVINTHAL : *Zeits. f. Hyg.*, t. LXXXVI, 1918, p. 1.
- LEWIS (D. A.) et SHOPE (R. E.) : Grippe porcine. *Journ. of exp. med.*, t. LIV, p. 361.
- LLOYD (D. J.) : Sur l'importance des détails techniques dans la préparation d'une gélose sang transparente pour la culture du méningocoque. *Brit. med. Journ.*, t. II, 1916, p. 143 ; Sur les facteurs chimiques jouant un rôle dans la culture du méningocoque. *Brit. med. Journ.*, 1917, p. 11.
- MC GAUGLEY (C. A.) : Organismes du groupe *Bacillus Influenzæ* chez les volailles. *Journ. of comp. path. and Therap.*, t. XLV, 1932, p. 58.
- MATTHEWS : Sur une méthode de préparation de milieux de culture pour le B. de l'influenza de Pfeiffer, donnant une culture abondante et milieux sélectifs pour cet organisme. *Lancet*, t. II, 1918, p. 104.
- MORAX (V.) : Recherches bactériologiques et cliniques sur la conjonctivite catarrhale. *Ann. d'ocult.*, décembre 1892 ; Recherches bactériologiques sur l'étiologie des conjonctivites aiguës et sur l'asepsie dans la chirurgie oculaire, *Thèse Paris*, 1894 ; Recherches expérimentales sur le bacille de la conjonctivite aiguë contagieuse (B. de Weeks), *Ann. d'ocult.*, t. CXXI, 1899, p. 42.
- PFEIFFER : *Deuts. med. Woch.*, t. XXVIII, 1892.
- RIVERS (T. M.) et KOHN (L. A.) : Réactions biologiques et sérologiques des *B. influenza* produisant la méningite. *Journ. of exp. med.*, t. XXXIV, 1921.
- RIVERS (T. M.), BAYNE-JOHNES : Bacilles genre *Bacillus influenza* isolés chez des chats, t. XXXVII, 1923, p. 131.
- THALHEIMER (W.) : *John Hopkins Hosp. Bull.*, t. XXII, 1911, p. 293 ; *Centr. f. Bakt.*, t. LXXIV, 1914, p. 189.
- THJÖTTA (T.) et AVERY : Cultures de B. de Pfeiffer sur milieux additionnés de bacilles de Friedländer muqueux. *Journ. exp. med.*, t. XXXIII, 1921, p. 763 ; Les facteurs accessoires de croissance dans la culture des B. hémophiles. *Journ. exp. med.*, t. XXXIV, 1921, p. 37 et 435.
- VOGES (O.) : *Berlin klin. Woch.*, 1894, p. 868.
- WARD (K. K.) et JOYCE WRIGHT : Etudes sur la méningite à bacille de Pfeiffer. *Journ. exp. med.*, t. LV, 1932, p. 223.
- WEEKS : Le bacille de la conjonctivite catarrhale aiguë ou « pink eye ». *Arch. of ophtalm.*, t. XV, 1886 ; Le bacille de la conjonctivite catarrhale aiguë. *Arch. f. Augenheilkunde*, t. XVII, 1887, p. 318.
- WOLLSTEIN (M.) : *Journ. of exp. med.*, t. VIII, 1906, p. 681 ; t. XI, 1909, p. 41 ; t. XXII, 1915, p. 445 ; t. XXX, 1919, p. 555.

